

Digitized by the Internet Archive
in 2026

III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing
(Chefarzt : Professor Dr. med. H. Mehnert) und
F o r s c h e r g r u p p e D i a b e t e s
(Leiter : Professor Dr. med. H. M e h n e r t)
München

Die Bedeutung des Gehirnstoff-
wechsels für die Aufrechterhal-
tung der Glukosehomöostase im
F a s t e n



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elena Matthaeus
München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München



Referent : Privatdozent Dr. med. G. D i e t z e
Koreferent : Professor Dr. med. H. M e h n e r t
Dekan : Professor Dr. med. W. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung : 6. 7. 1976

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	
1. Untersuchungsgut	3
Aufklärung, Auswahl und Vorbereitung der Probanden	
2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße	
a. Jugularvenenkatheterisation	4
b. Punktion der Arteria femoralis dextra	7
3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung	7
4. Messung der Gehirndurchblutung	9
5. Substratanalysen	
a. Aufbereitung der Blutproben	11
b. Bestimmung im Vollblut	12
Hämatokrit	
c. Bestimmungen im enteweißten Überstand	12
Glukose	
Laktat	
Pyruvat	
Alanin	

β -Hydroxybutyrat

Azetazetat

6. Mathematische und statistische Methoden	15
--	----

III. ERGEBNISSE

1. Durchblutung	18
2. Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen, arterio - jugularvenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, β -Hydroxybutyrat, Azetazetat und Alanin	
a. Glukose	18
b. Laktat	22
c. Pyruvat	23
d. β -Hydroxybutyrat	24
e. Azetazetat	25
f. Alanin	27
3. Arterielle und jugularvenöse Redoxquotienten : Laktat/Pyruvat und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat	
a. Laktat/Pyruvat	27
b. β -Hydroxybutyrat/Azetazetat	28

IV. DISKUSSION

30

V. ZUSAMMENFASSUNG

47

VI. LITERATURVERZEICHNIS

51

ANHANG : Tabellen der Einzelabnahmen

Die Bedeutung des Gehirnstoffwechsels für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase im Fasten

I. EINLEITUNG

=====

Die Studien von OWEN und Mitarbeitern (28) an drei adipösen Kranken machten wahrscheinlich, daß für die in vivo - Situation und das menschliche Gehirn dasselbe gilt, was bereits am Tier in vitro gefunden wurde : Entsprechend dem abfallenden Glukosespiegel wird die zerebrale Glukoseaufnahme im Hunger vermindert, und es erfolgt dafür eine vermehrte Ketonkörperextraktion. Der von ihm auf 0.63 kalkulierte RQ wies darauf hin, daß die aufgenommenen Ketonkörper die Glukose in der Endoxidation ersetzten.

Das Vorliegen eines zweiten Mechanismus zu einer weiteren Einschränkung der Glukoseendoxidation liessen Ergebnisse aus Untersuchungen an Hirnrindenschnitten vermuten. So konnten ROLLESTON und NEWSHOLM (32) an hungrigen Meerschweinchen eine Steigerung der Laktatproduktion aus Glukose bei gleichbleibender Glukoseaufnahme in Abhängigkeit

von der β -Hydroxybutyratkonzentration beobachten. Ein Jahr später legten OPENSHAW und BORTZ (26) an Gehirnstückchen von Ratten dar, daß die aufgenommene Glukose bei steigender Laktatproduktion auch weniger endoxidiert wurde. ITOH und QUASTEL (16) untermauerten 1970 diesen Befund durch Untersuchungen an Gehirnschnitten, die die gleichen Resultate ergaben.

Die Ergebnisse wurden noch durch die Studien von WIELAND und SIESS (35) an der Pyruvatdehydrogenase des Rattenhirns unterstützt, die eine Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Azetyl - Coenzym A - Gehalt nachwiesen. Damit schien das letzte Glied auf molekularer Ebene gefunden, auf welche Weise Ketonkörper zu einer Einschränkung der Glukoseendoxidation führen konnten.

In der folgenden Arbeit sollte nun durch Messung der anaeroben Glukoseverwertung und der Ketonkörperutilisation am menschlichen Gehirn geklärt werden, ob dieser auf Grund der in vitro - Studien zu vermutende Mechanismus auf die in vivo - Situation übertragbar ist. Die Substratbilanzen sollten im Rahmen einer Studie über die Regulation der Glukosehomöostase im Fasten an einem größeren Kollektiv gesunder Probanden mit Hilfe der Kathetertechnik zur Erhebung der Substratspiegel sowie durch Messung der Hirndurchblutung gewonnen werden.

II. METHODIK =====

1. Untersuchungsgut

Es stellten sich insgesamt 21 freiwillige, normalgewichtige und stoffwechselgesunde Medizinstudenten als Testpersonen zur Verfügung. Alle wurden über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt, ebenso über die möglichen Risiken. Personen, aus deren Anamnese sich eine Hepatitis, eine systemische bzw. psychische Erkrankung oder eine Allergie ergab, die regelmäßig Rausch-, Genußmittel oder Medikamente wie Ovulationshemmer einnahmen, wurden als Probanden ausgeschlossen.

Einige Tage vor dem Versuch erfolgte eine eingehende internistische Untersuchung. Dabei wurden die Serumkonzentrationen (in Klammern die Normalwerte) der Transaminasen SGPT (4 - 20 E/l), SGOT (4 - 20 E/l), des Cholesterins (120 - 240 mg%), der Triglyzeride (10 - 200 mg%), der alkalischen Phosphatase (- 200 E/l), des Harnstoffes (6 - 20 mg%) sowie der kleine Gerinnungsstatus, die Elektrophorese und der Nüchternblutzucker (s. Tab. 1) entsprechend einer allgemein anerkannten Methodik ermittelt (2) .

Drei verschiedene Probandenkollektive wurden 15 Stunden (n = 9), 60 Stunden (n = 5) und 120 Stunden (n = 7) nach der letzten Mahlzeit untersucht. Als letzte Nahrungszufuhr erhielten alle 7 Kcal pro Kilogramm Körpergewicht einer Formuladiät, die sich aus 60 % Kohlenhydraten, 20 % Fett und 20 % Eiweiß zusammensetzte (Biosorbin, MCT, Pfrimmer). Bis zum Versuchsbeginn mußte eine absolute Nulldiät ebenso wie ein striktes Rauchverbot eingehalten werden. An Flüssigkeit waren pro 24 Stunden mindestens zwei Liter Mineralwasser vorgeschrieben. Das Einhalten der Nahrungskarenz wurde durch Messung der Ketonkörper im Urin kontrolliert.

2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße

Die Untersuchungen fanden unter sterilen Bedingungen in einem Operationsraum statt.

a. Jugularvenenkatheterisation

Der ganze linke Arm wurde mit Merfen^R gründlich desinfiziert. Nach Lokalanästhesie mit 1 %-igem Xylocain erfolgte dann durch Stichinzision die Freilegung einer kleinen Unterarmvene. Daraufhin konnte unter Röntgenkontrolle über die Vena subclavia sinistra ein Goodale - Lubin Katheter

T a b e l l e 1 Klinische Daten der stoffwechselgesunden Probanden

Nr.	Name	Alter	Größe	Gewicht	HKT	SGOT	SGPT	AP	Alb.	γ -Glob.	Chol.	TG	BZ
1	H.H.	30	178	79	0.44	15	9	130	4.3	1.13	240	145	98
2	E.G.	25	163	55	0.45	10	4	143	4.9	1.09	155	117	91
3	H.E.	24	180	76	0.44	8	5	120	4.8	1.05	185	98	98
4	S.S.	23	166	64	0.41	9	10	100	4.3	1.43	230	77	86
5	W.H.	23	184	69	0.47	13	8	168	5.2	1.20	195	129	100
6	G.R.	23	185	81	0.43	13	8	89	5.0	1.24	185	142	90
7	H.R.	25	185	73	0.40	11	12	113	4.6	1.20	215	102	111
8	B.T.	26	182	77	0.42	7	4	55	4.6	1.03	160	189	92
9	H.D.	23	186	81	0.43	8	6	70	5.1	1.21	185	90	90
10	H.F.	22	178	72	0.41	6	5	65	5.8	1.06	220	104	91
11	B.H.	33	175	70	0.41	6	5	70	5.1	1.21	185	90	90
12	B.P.	30	182	75	0.44	11	7	126	4.1	1.08	205	139	102
13	H.K.	26	179	82	0.41	11	8	108	4.9	1.04	240	136	84
14	H.G.	27	175	65	0.47	6	6	73	4.8	1.27	180	140	88
15	S.P.	31	167	63	0.41	11	9	181	4.8	1.16	215	71	92
16	B.O.	28	173	70	0.45	10	5	136	4.7	1.29	148	80	76

1
5
1

Tabelle 1
Fortsetzung

Nr.	Name	Alter	Größe	Gewicht	HKT	SGOT	SGPT	AP	Alb.	γ -Glob.	Chol.	TG	BZ
17	C.N.	32	178	73	0.48	11	9	122	4.7	1.15	225	78	88
18	B.D.	33	187	80	0.40	6	10	118	4.6	1.15	165	195	109
19	S.J.	29	168	59	0.42	6	5	156	4.9	1.18	170	87	97
20	G.R.	23	174	76	0.45	10	6	182	4.6	1.04	220	78	84
21	W.A.	23	181	74	0.48	8	6	124	4.2	1.00	215	110	96
$\bar{X}$		26.6	177.4	72.1	0.43	9.3	7.0	118.9	4.7	1.16	197.8	115.9	93.6
SEM		3.7	6.9	7.4	0.00	2.6	2.2	35.8	0.4	0.14	28.0	35.2	8.5

Alter (Jahre), Größe (cm), Gewicht (kg), Hämatokrit (HKT, %), Serumglutamat - Oxalazetat - Transaminase (SGOT, U/l), Serumglutamat - Pyruvat - Transaminase (SGPT, U/l), alkalische Phosphatase (AP, U/l), Albumin (Alb., g/100 ml), γ -Globulin (γ -Glob., g/100 ml), Cholesterin (Chol., mg%), Triglyzeride (TG, mg%) und Nüchternblutzucker (BZ, mg%) aller stoffwechselgesunder Probanden, die an den Versuchen teilgenommen haben.

(525c, Größe 7, US - Katheter and Instrument Corporation/ Glenforce, NY., USA) in die Vena jugularis sinistra bis zum Bulbus jugularis vorgeschoben werden. Hier blieb der Katheter über 40 Minuten liegen und wurde währenddessen mit heparinisierte, physiologische Kochsalzlösung offengehalten. Dabei erhielt der Proband insgesamt nicht mehr als 400 E Heparin und 50 ml physiologische Kochsalzlösung.

b. Punktion der Arteria femoralis dextra

Auch die Punktion der Arteria femoralis dextra erfolgte unter sterilen Bedingungen. Nach Lokalanästhesie wurde eine Seldinger - Nadel (Größe PE 160, KIFA, Schweden) etwa zwei Querfinger unterhalb des Leistenbandes in die Arterie eingeführt und ebenfalls mit Hilfe heparinisierte, physiologische Kochsalzlösung durchgängig gehalten. Die Einschaltung eines Dreiwegehahnes in das Schlauchsystem gewährleistete die sterile Blutentnahme.

3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Der Blutverlust betrug pro Proband nicht mehr als 100 ml. Zwischen dem Legen des Katheters bzw. der Punktion der Arterie und der Blutabnahme lag eine Ruhezeit von etwa 20 Minuten. Danach wurde gleichzeitig aus beiden Gefäßen

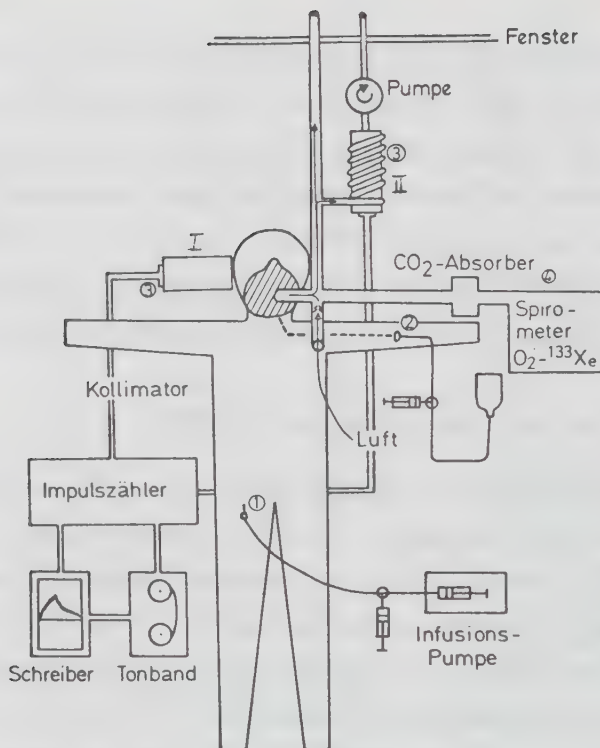


Abbildung 1 Versuchsanordnung

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung sowie der zur Messung der Hirndurchblutung erforderlichen Geräte :

- (1) Die Cournandnadel in der Arteria femoralis dextra mit dem Infusions- und Abnahmesystem,
- (2) den Katheter im linken Bulbus jugularis,
- (3) die beiden Kollimatoren über dem rechten Frontallappen des Probanden (I) bzw. zur Registrierung der Raumaktivität (II) sowie den Impulzzähler, der mit einem Simultanschreiber und einem Magnetband verbunden ist,
- (4) das Spirometer, das das O₂ - ¹³³Xe - Gemisch enthält mit Ableitung der Expirationsluft.

drei Mal in einem Zeitabstand von zehn Minuten Blut entnommen.

4. Hirndurchblutung

Die Hirndurchblutung wurde mit Hilfe einer Gasaustauschtechnik kalkuliert. Dabei wird das radioaktiv markierte Gas $^{133}\text{Xenon}$ durch Inhalation zugeführt (s. Abb. 1). Diese Methodik wandte CONN (5) zum ersten Mal an, und VEALL und MALLETT (36) führten sie in die Klinik ein. Ihr wesentlicher Vorteil besteht in der geringen Belastung des Probanden. Die Untersuchungsperson atmet zunächst sechs Minuten lang ein Sauerstoff - $^{133}\text{Xenon}$ - Gemisch (3 mCi/l O_2) und inhaliert dann Zimmerluft. In den folgenden 20 Minuten der Ausatemungsphase (Desaturation) wird mit Hilfe eines NaJ - Kristalles (1 3/4 x 2 Inch) der Radioaktivitätsabfall über dem rechten Frontallappen registriert, wobei der Kollimator (zylindrisch, 5.2 cm Durchmesser) immer die gleiche Region des rechten Frontallappens sieht. Die $^{133}\text{Xenon}$ - haltige Expirationsluft befördert eine Pumpe über einen Schlauch ins Freie. Den Aktivitätsabfall in der Expirationsluft, der der arteriellen Rezirkulation entspricht, registriert eine zweite Sonde mit den gleichen Eigenschaften mit. Die Aufzeichnung der Aktivitätsabfälle erfolgt mittels eines

Zweikanalschreibers, der an einen Ratemeter mit einer Zeitkonstanten von zwei Sekunden angeschlossen ist. Gleichzeitig erfolgt die Speicherung der Daten auf einem Magnetband, so daß die Auswaschkurven beliebig oft und in verschiedenen Geschwindigkeiten abgespielt werden können. In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend den Totzeiten des Detektors streng darauf geachtet, daß ein Maximum der Aktivität von 10^5 cpm nie überschritten wurde. Die Auswertung geschah nach den von VEALL und MALLET (36) angegebenen Verfahren. Die semilogarithmisch aufgetragenen Auswaschkurven wurden durch eine Person und durch Eingabe der digitalen Daten in einem Komputergraphisch ausgewertet. Dabei ließen sich zwei monoexponentielle Auswaschvorgänge isolieren. Wie üblich wurde die schnellere Komponente der grauen Substanz, die langsamere der weißen Substanz zugeordnet (36). Auf der Basis der Prinzipien von KETY (17) ließ sich der Durchfluß F der beiden Hirnmassen mit Hilfe der Auswaschkonstanten K und dem jeweiligen Verteilungskoeffizienten λ nach $F = K \times \lambda$ kalkulieren. Für die graue Substanz wurde ein Anteil an der Gesamtgehirnmasse von 60 % (15) sowie bei normalem Hämatokrit ein λ von $0.80 \text{ cm}^3/\text{ml Blut}$ (37) angenommen, für die weiße Substanz 40 % (15) der Gesamtgehirnmasse und ein λ von $1.51 \text{ cm}^3/\text{ml Blut}$ (37). Die arterielle Rezirkulation wurde wie angegeben berücksichtigt (36). Gemäß der Aufzeichnung des $^{133}\text{Xenon}$ - Abfalls

in der Expirationsluft erfolgte die von VEALL und MALLET (36) angegebene empirische Korrektur. Dementsprechend liessen sich die erhaltenen Auswaschkonstanten der schnellen Komponente des zerebralen Aktivitätsabfalles mit Hilfe der folgenden von den Autoren (36) angegebenen Formeln korrigieren :

$$(1) \quad C_i (0) = C_A (0) \cdot \lambda (1 - e^{-KT})$$

$$(2) \quad \Delta C_i = - C_i (t) \cdot (1 - e^{-K\Delta t}) + F \cdot \left[C_A \right]_t^{t+\Delta t} \cdot \Delta t$$

5. Substratanalysen

a. Aufbereitung der Blutproben

Grundsätzlich standen alle Blutproben bis zum Versuchsende im Eiswasser.

Für die Hämatokritbestimmung wurde Vollblut (0.1 bzw. 0.2 ml) in heparinisierte Mikrokapillaren aufgezogen. Sofort nach der Blutentnahme erfolgte die Zentrifugierung von 3 ml Blut zur Gewinnung von hämolysefreiem Serum sowie von 2 ml Blut versetzt mit 6 ml 6%-iger Perchlorsäure zur Gewinnung von enteiweißtem Überstand. Dieser wurde mit Kaliumhydrogenkarbonat auf einen pH von 7.0 eingestellt. Innerhalb weniger Stunden mußten die Pyruvat- und Azetazetatkonzentrationen wegen der hohen

Flüchtigkeit ermittelt werden. Die übrigen Proben wurden bis zur weiteren Analyse bei -20°C tiefgefroren.

b. Bestimmung im Vollblut

Hämatokrit

Für diese Bestimmung wurde Vollblut in ungraduierten, heparinisierten Kapillaren in einer Spezialzentrifuge (Fa. Hettich , BRD) bei 15000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Ihre Auswertung erfolgte mit dem dazugehörigen Ablesegerät.

c. Bestimmungen im entweißten Überstand

Glukose

Methode : enzymatisch photometrisch (3)

Prinzip : $\text{Glukose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glukose-6-Phosphat} + \text{ADP}$

$$\begin{array}{l} \text{Glukose-6-Phosphat} + \text{NADP} \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \\ \text{6-P-Glukonat} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \end{array}$$

Dabei bedeutet : HK : Hexokinase

G-6-PDH : Glukose-6-Phosphatde-
hydrogenase

Bei diesen beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt das Gleichgewicht auf der Seite des 6-Phospho-Glukonats. Da unter den angegebenen Bedingungen die Reaktionen

stöchiometrisch ablaufen, ist die Glukosekonzentration in der Probe der NADPH - Zunahme proportional (3). Die Extinktionsänderung wird bei 334 Nanometer gemessen.

Laktat

Methode : enzymatisch photometrisch (14)

Prinzip : $\text{Laktat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH 9.5}]{\text{LDH}}$

$\text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Dabei bedeutet : LDH : Laktatdehydrogenase

Durch Abfangen des entstehenden Pyruvats durch Hydrazin und der entstehenden Protonen im alkalischen Bereich wird das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite von Pyruvat verschoben. Die Zunahme der Extinktion von dem entstehenden NADH, gemessen bei 334 Nanometer, ist somit ein direktes Maß für das in der Probe enthaltene Laktat, da die Bildung von NADH stöchiometrisch erfolgt (14).

Pyruvat

Methode : enzymatisch photometrisch (6)

Prinzip : $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}^+$

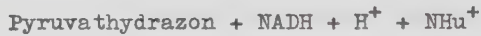
Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der Seite des Laktats liegt, ist ein quantitativer Umsatz gewährleistet.

Die Extinktionsabnahme des NADH bei 334 Nanometer ist also ein direktes Maß für die in der Probe enthaltene Pyruvatmenge (6).

Alanin

Methode : enzymatisch photometrisch (41)

Prinzip : Alanin + NAD^+ + Hydrazin + H_2O $\xrightarrow[\text{pH } 10]{\text{ADH}}$



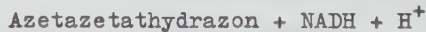
Dabei bedeutet : ADH : Alanindehydrogenase

Die Reaktionsprodukte werden durch Hydrazinzugabe und die niedrige Wasserstoffionenkonzentration abgefangen. Damit kann die Desaminierung vollständig ablaufen. Der Alaninmenge ist die bei 334 Nanometer gemessene Extinktionsänderung durch die NADH - Zunahme proportional (41).

β -Hydroxybutyrat

Methode : enzymatisch photometrisch (40)

Prinzip : β -Hydroxybutyrat + NAD^+ + Hydrazin $\xrightarrow[\text{pH } 8.5]{\beta\text{-HBDH}}$

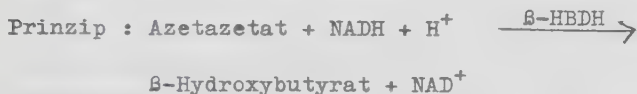


Dabei bedeutet : β -HBDH : β -Hydroxybutyratdehydrogenase

Zur vollständigen Oxidation des β -Hydroxybutyrats müssen die entstehenden Reaktionsprodukte durch Hydrazon und ein alkalisches Milieu abgefangen werden. Der β -Hydroxybutyratmenge in der Probe ist die Extinktionszunahme des NADH bei 334 Nanometer proportional (40).

Azetazetat

Methode : enzymatisch photometrisch (24)



Dem Azetazetatgehalt in der Probe entspricht die Extinktionsabnahme von NADH bei 334 Nanometer stöchiometrisch, da das Gleichgewicht der Reaktion ganz auf der Seite des β -Hydroxybutyrats liegt (24).

6. Mathematische und statistische Methoden

Es fanden bei allen Analysen Doppelbestimmungen statt. Folgende Berechnungen wurden aus den arteriellen und jugularvenösen Konzentrationen vorgenommen :

Arterio - jugularvenöse Differenz

Arterielle (A) minus jugularvenöse (V) Konzentration

$$A - V \quad (\mu\text{Mol}/100 \text{ ml bzw. Vol\% bzw. uE/l })$$

Prozentuale Extraktion

Damit wird der Quotient aus der arterio - jugularvenösen Differenz mal 100 und der arteriellen Konzentration berechnet :

$$\frac{AVD \cdot 100}{A}$$

Die prozentuale Extraktion drückt aus , wieviel Prozent des arteriellen Angebotes durch das Gehirn aufgenommen werden.

Utilisation (Util) bzw. Produktion (Prod)

Die Utilisation wird aus dem Produkt der arterio - jugularvenösen bzw. die Produktion aus dem Produkt der jugularvenös - arteriellen Differenzen ($\mu\text{Mol}/100\text{ml}$) und der Hirndurchblutung (ml pro 100 g Gewebe und Minute) dividiert durch 100 berechnet :

$$\frac{AVD \cdot DB}{100}$$

Aus den ermittelten Werten wurden das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die Standartabweichung vom Mittelwert (SEM) berechnet. Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven wurden durch eine Signifikanzberech-

nung der Mittelwerte gesichert, wobei der Student - t - Test für unverbundene Stichproben Anwendung fand. Ab einem $p < 0.05$ wurden statistisch gesicherte Differenzen angenommen. Die im Text angegebenen p - Werte sind als Signifikanzen gegenüber dem 15 Stunden hungernden Kollektiv anzusehen. Die Prüfung, ob zwei Parameter in einer linearen Proportionalität zueinander stehen, haben wir nach der Formel

$$r = \frac{\sum xy - N \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N\bar{x}^2) \cdot (\sum y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

vorgenommen. Ab einem $r = 0.70$ wurde bei einem $p < 0.05$ ein Zusammenhang zwischen den Größen angenommen (19).

III. ERGEBNISSE

=====

1. Durchblutung (s. Tab. 2)

Im postabsorptiven Zustand beträgt die zerebrale Durchblutung 45.4 ± 1.1 ml/100 g x Min. Sowohl nach 60 Stunden als auch nach 120 Stunden Fasten konnte mit Werten von 45.1 ± 1.9 ml/100 g x Min. bzw. 44.8 ± 1.9 ml/100 g x Min. keine Änderung registriert werden.

2. Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen, arterio - jugularvenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, β -Hydroxybutyrat, Azetazetat und Alanin

(s. Tab. 2 , s. Einzelwerte S. I - XVIII)

a. Glukose

Nach 15 Stunden Nahrungskarenz beträgt die arterielle Glukosekonzentration 478.4 ± 10.3 μ Mol/100 ml. Sie fällt nach 60 Stunden Hungern auf 345.7 ± 15.3 μ Mol/100 ml ab ($p < 0.05$) und ändert sich nach 120 - stündiger Nüchternperiode nicht mehr weiter. (326.8 ± 8.3 μ Mol/100 ml,

Hirndurchblutung (DB), arterielle (A) und jugularvenöse (V) Konzentrationen, arterio - jugularvenöse Differenzen (AVD), Produktionen (-) bzw. Utilisationen (+) (Prod/Util) und prozentuale Extraktionen (Proz. Extr.) der Substrate Alanin, Glukose, Laktat, Pyruvat, β -Hydroxybutyrat und Azetazetat 15, 60 und 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	Prod/Util	DB	
Alanin	15 Std. (n= 9)	24.1 ± 1.3	26.3 ± 1.6	-2.2 ± 1.7	-1.0 ± 0.8	45.4 ± 1.1
	60 Std. (n= 5)	22.0 ± 2.6	22.9 ± 2.8	-0.9 ± 1.0	-0.4 ± 0.4	45.1 ± 1.9
	120 Std. (n= 7)	22.4 ± 3.2	24.2 ± 2.8	-1.8 ± 0.6	-0.8 ± 0.3	44.8 ± 1.9
Glukose	15 Std. (n= 9)	478.4 ± 10.3	431.4 ± 8.6	47.0 ± 3.8	21.3 ± 1.7	9.8 ± 0.7
	60 Std. (n= 5)	345.7 ± 15.3 ^X	313.7 ± 16.1 ^X	31.9 ± 3.2	14.6 ± 1.9 ^X	9.3 ± 1.1
	120 Std. (n= 7)	326.8 ± 8.2 ^Y	295.6 ± 8.2 ^Y	31.2 ± 3.1	14.0 ± 1.5 ^Y	9.6 ± 0.9
Laktat	15 Std. (n= 9)	66.9 ± 4.8	78.8 ± 4.8	-11.9 ± 1.4	-5.3 ± 0.6	
	60 Std. (n= 5)	75.9 ± 4.3	98.5 ± 4.1 ^X	-22.6 ± 1.9 ^X	-10.3 ± 1.1 ^X	
	120 Std. (n= 6)	77.8 ± 4.6	109.0 ± 6.9 ^Y	-31.2 ± 3.3 ^Y	-14.0 ± 1.5 ^Y	
					Proz.Extr.	
					1.9	
					1	

	A	V	AVD	Prod./Util	Proz.Extr.
Pyruvat	15 Std. (n= 9)	4.8 ± 0.5	6.2 ± 0.5	-1.4 ± 0.4	-0.7 ± 0.2
	60 Std. (n= 5)	3.1 ± 0.7	6.2 ± 1.1	-3.1 ± 0.6	-1.4 ± 0.3 ^X
	120 Std. (n= 7)	4.6 ± 0.6	7.0 ± 0.7	-2.4 ± 0.4	-1.1 ± 0.2
β-Hydroxybutyrat	15 Std. (n= 9)	38.2 ± 11.4	35.8 ± 10.5	2.4 ± 2.2	1.1 ± 1.0
	60 Std. (n= 5)	441.9 ± 67.5 ^X	392.1 ± 71.3 ^X	49.7 ± 9.6 ^X	22.1 ± 3.9 ^X
	120 Std. (n= 7)	573.4 ± 46.0 ^Y	484.6 ± 38.9 ^Y	88.9 ± 11.9 ^Y	40.3 ± 5.9 ^Y
Azetazetat	15 Std. (n= 9)	14.2 ± 3.9	12.2 ± 3.6	2.0 ± 1.1	0.9 ± 0.5
	60 Std. (n= 5)	90.5 ± 7.0 ^X	79.8 ± 6.2 ^X	10.7 ± 3.4 ^X	4.6 ± 1.3
	120 Std. (n= 7)	100.9 ± 5.9 ^Y	90.0 ± 5.3 ^Y	11.0 ± 1.5 ^Y	4.9 ± 0.7 ^Y
					12.9 ± 4.0
					15.3 ± 1.9
					10.8 ± 1.4

Zeichenerklärung : X : Signifikanz 60 Stunden gegen 15 Stunden hungerndes Kollektiv

Y : Signifikanz 120 Stunden gegen 15 Stunden hungerndes Kollektiv

Die Mittelwerte ergeben sich aus den in den Tabellen 4 - 21 aufgeführten Einzelwerten (Anhang).
Details: siehe Methodik

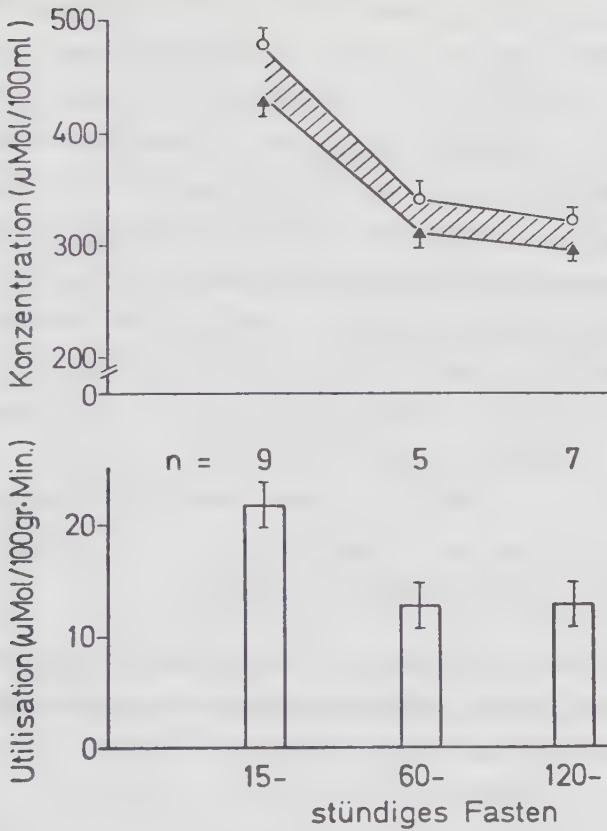


Abb. 2 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen sowie zerebrale Aufnahme von Glukose
 $\bar{x} \pm \text{SEM}$ der arteriellen (o—o) und jugularvenösen (Δ—Δ) Konzentrationen sowie die zerebrale Aufnahme von Glukose 15 Stunden (n = 9) , 60 Stunden (n = 5) und 120 Stunden (n = 7) nach der letzten Mahlzeit

$p < 0.05$). Parallel dazu verhalten sich die jugularvenösen Konzentrationen, die von $431.4 \pm 8.6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ auf $313.7 \pm 16.0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ zurückgehen ($p < 0.01$) und sich mit $295.6 \pm 8.2 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 120 Stunden Hungern auf derselben Höhe halten ($p < 0.05$). Entsprechend den Veränderungen im arteriellen Angebot und in den arterio - jugularvenösen Differenzen errechnet sich eine für die drei Fastenperioden gleiche prozentuale Extraktion von Glukose ($9.8 \pm 0.7 \%$, $9.3 \pm 1.1 \%$, $9.6 \pm 0.9 \%$). Bei gleichbleibender Durchblutung vermindert sich die zerebrale Glukoseutilisation von $21.3 \pm 1.7 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ auf $14.9 \pm 1.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ nach 60 Stunden Hungern ($p < 0.05$) und bleibt dann mit $14.0 \pm 1.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ bei weiterem Fasten gleich ($p < 0.01$).

Es errechnet sich eine gute Korrelation zwischen dem arteriellen Angebot und der zerebralen Extraktion dieses Substrates ($y = -4.53 + 0.11 x$, $r = 0.70$, $p < 0.05$, $n = 21$) (s. Tab. 4).

b. Laktat

Die arterielle Laktatkonzentration nimmt von $66.8 \pm 4.8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ im postabsorptiven Zustand auf $75.9 \pm 4.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 60 Stunden Nahrungskarenz zu und ändert sich nach 120 Stunden Fasten nicht mehr ($77.8 \pm 4.6 \mu\text{Mol}$

/100 ml). Da die jugularvenösen Konzentrationen stärker und kontinuierlich zunehmen ($78.8 \pm 4.8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $98.5 \pm 4.1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.05$) , $109.0 \pm 6.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.05$)) , werden die arterio - jugularvenösen Differenzen von $-11.9 \pm 1.4 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ auf $-22.9 \pm 1.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ und weiter auf $-31.2 \pm 3.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ größer. Die daraus zu berechnenden Produktionsraten steigen von $5.3 \pm 0.6 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ auf $10.3 \pm 1.1 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ ($p < 0.01$) und weiter auf $14.0 \pm 1.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ an ($p < 0.01$) .

c. Pyruvat

15 Stunden nach der letzten Mahlzeit liegt die arterielle Pyruvatkonzentration bei $4.8 \pm 0.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$. Sie erniedrigt sich nach 60 Stunden Hungern auf $3.1 \pm 0.7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ und erreicht nach 120 Stunden wieder den Ausgangswert. Die jugularvenösen Konzentrationen ändern sich dagegen nicht ($6.2 \pm 0.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $6.2 \pm 1.1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $7.0 \pm 0.7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$) . Die Pyruvatproduktion steigt damit von $0.7 \pm 0.2 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ auf $1.4 \pm 0.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ nach 60 Stunden Hungern an ($p < 0.05$) . Für das 120 Stunden hungernde Kollektiv ergibt sich mit $1.1 \pm 0.2 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ keine weitere Änderung mehr.

d. β -Hydroxybutyrat

Im Mittel beträgt die arterielle β -Hydroxybutyratkonzentration bei dem postabsorptiven Probandenkollektiv $38.2 \pm 11.4 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$. Nach 60 Stunden Fasten nimmt sie auf $441.9 \pm 67.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.01$), nach 120 - stündiger Nüchternperiode weiter auf $537.4 \pm 46.0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ zu ($p < 0.01$). Die jugularvenösen Konzentrationen steigen in den einzelnen Phasen zwar ebenfalls an ($35.8 \pm 10.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $392.1 \pm 71.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.01$), $484.6 \pm 38.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.01$)), aber weniger stark als die arteriellen Konzentrationen. Die beobachteten Differenzen betragen beim postabsorptiven Kollektiv $2.4 \pm 2.2 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$. Sie erhöhen sich mit zunehmender Fastendauer auf $49.7 \pm 9.6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ und weiter auf $88.9 \pm 11.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$. Die Utilisation steigt somit von $1.1 \pm 1.0 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ auf $22.1 \pm 3.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ ($p < 0.01$) und weiter auf $40.3 \pm 5.9 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ an ($p < 0.01$).

Zwischen dem arteriellen Angebot und der zerebralen Extraktion dieses Substrates errechnet sich eine gute Korrelation ($y = -1.4 + 0.14 x$, $r = 0.86$, $p < 0.05$, $n = 20$) (s. Abb. 5).

e. Azetazetat

Die arterielle Azetazetatkonzentration steigt von 14.2 ± 3.9 $\mu\text{Mol}/100$ ml im postabsorptiven Zustand auf 90.5 ± 7.0 $\mu\text{Mol}/100$ ml nach 60 - stündiger Nahrungskarenz an ($p < 0.01$). Sie liegt mit 100.9 ± 5.9 $\mu\text{Mol}/100$ ml nach 120 Stunden Hungern auf etwa derselben Höhe ($p < 0.01$). Die jugularvenösen Konzentrationen zeigen das gleiche Verhalten, und es lassen sich folgende arterio - jugularvenöse Differenzen errechnen: 2.0 ± 1.1 $\mu\text{Mol}/100$ ml, 10.7 ± 3.4 $\mu\text{Mol}/100$ ml ($p < 0.01$), 11.0 ± 1.5 $\mu\text{Mol}/100$ ml ($p < 0.01$). Die zerebrale Utilisation ergibt daher einen Anstieg von 0.9 ± 0.5 $\mu\text{Mol}/100$ g x Min. auf 4.6 ± 1.3 $\mu\text{Mol}/100$ g x Min. und bleibt dann nach 120 Stunden Hungern mit einem Wert von 4.9 ± 0.7 $\mu\text{Mol}/100$ g x Min. in etwa derselben Größenordnung ($p < 0.01$). Die prozentuale Extraktion ändert sich während der drei Fastenperioden nicht ($14.7 \pm 7.5\%$, $11.6 \pm 3.3\%$, $10.8 \pm 1.4\%$).

Es besteht auch hier eine signifikante Korrelation zwischen dem arteriellen Angebot und der zerebralen Extraktion ($y = 0.30 + 0.11 x$, $r = 0.76$, $p < 0.05$, $n = 21$) (s. Abb. 6).

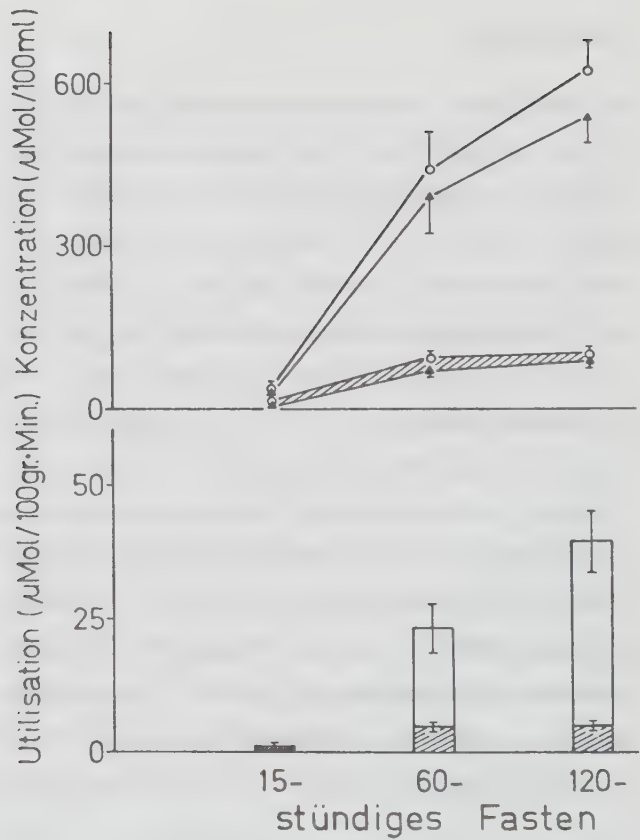


Abb. 3 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen sowie zerebrale Aufnahme von β -Hydroxybutyrat und Azetazetat

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ der arteriellen (○—○) und jugularvenösen (△—△) Konzentrationen von β -Hydroxybutyrat (—) und Azetazetat (///) sowie der zerebralen Aufnahme von β -Hydroxybutyrat (□) und Azetazetat (▨) 15 Stunden (n = 9), 60 Stunden (n = 5) und 120 Stunden (n = 7) nach der letzten Mahlzeit

f. Alanin

Der arterielle Spiegel dieses Substrates unterscheidet sich bei allen drei Gruppen nicht ($24.1 \pm 1.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $22.0 \pm 2.6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $22.4 \pm 3.2 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$). Auch bei den jugularvenösen Konzentrationen können keine Änderungen während der verschiedenen Hungerperioden registriert werden. ($26.3 \pm 1.6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $22.9 \pm 2.8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, $24.2 \pm 2.8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$). Es scheinen deshalb immer geringe Mengen des Substrates vom Gehirn abgegeben zu werden: $1.0 \pm 0.8 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ im postabsorptiven Zustand, $0.4 \pm 0.4 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ nach 60 Stunden Hungern und $0.8 \pm 0.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ nach 120 - stündiger Nüchternperiode.

3. Arterielle und jugularvenöse Redox - Quotienten : Laktat/Pyruvat und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat

a. Laktat/Pyruvat

Bei den Probanden, die im postabsorptiven Zustand untersucht wurden, errechnet sich ein arterieller Laktat/Pyruvat - Quotient von 15.0 ± 1.4 . Er steigt nach 60 Stunden Fasten auf 29.5 ± 6.1 an ($p < 0.05$) und ändert sich nach 120 Stunden Hungern nicht mehr signifikant (18.6 ± 2.6). Jugularvenös zeigt sich nur eine Änderung von 15 Stunden

auf 60 Stunden Nahrungskarenz und zwar von 13.2 ± 2.5 auf 17.4 ± 2.5 ($p < 0.05$) . Nach 120 Stunden Hungern bleibt der Quotient mit 17.4 ± 2.9 konstant.

b. β -Hydroxybutyrat/Azetazetat

Der Quotient steigt sowohl arteriell als auch jugularvenös progredient an. Die arteriellen Werte errechnen sich zu 3.3 ± 0.8 , 4.8 ± 0.5 ($p < 0.05$) und 5.8 ± 0.6 , die jugularvenösen zu 3.5 ± 0.7 , 4.9 ± 0.7 ($p < 0.05$) und 5.5 ± 0.5 .

T a b e l l e 3 Arterielle (A) und jugularvenöse (V) Redoxquotienten der Systeme
 Laktat/Pyruvat (Lak/Pyr) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat
 (β -Hob/Azaz) 15,60 und 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V
Lak/Pyr	15 Std. (n= 9)	13.2 $\pm$ 0.2
	60 Std. (n= 5)	17.4 $\pm$ 2.5 ^X
	120 Std. (n= 6)	17.4 $\pm$ 2.9
β -Hob/Azaz	15 Std. (n= 9)	3.5 $\pm$ 0.7
	60 Std. (n= 5)	4.9 $\pm$ 0.7 ^X
	120 Std. (n= 7)	5.5 $\pm$ 0.5

Zeichenorklärung : X : Signifikanz 60 Stunden hungerndes Kollektiv gegen 15 Stunden
 fastendes Kollektiv

IV. DISKUSSION

=====

Frühere Bilanzuntersuchungen am menschlichen Gehirn nach längerwährendem Fasten zeigten, daß die zerebrale Glukoseaufnahme im Hunger entsprechend der Verminderung des arteriellen Spiegels abnimmt, und dafür eine größere Menge an Ketonkörpern utlilisiert wird (28). Die für eine Ketonkörperverwertung notwendigen Enzyme (3 - Hydroxybutyrat - Dehydrogenase (E. C. 1.1.1.30) , 3 - Ozoazid - CoA - Transferase (E. C. 2.8.3.5.) , Azeto - azetyl - CoA - Thiolase (E. C. 2.3.1.9)) wurden im menschlichen Gehirn nachgewiesen (30 , 39) . Die nach der in der Cortex gemessenen Aktivität dieser Enzyme von PAGE und WILLIAMSON (30) kalkulierte Rate der Ketonkörperutilisation des menschlichen Gehirns in situ von $20 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ entspricht etwa der Utilisationsrate, die wir nach 60 - stündigem Fasten erhoben haben. Die frühere Diskussion, ob diese Enzyme einer Adaption bedürfen, scheint entschieden, da sie in genügender Aktivität auch postabsorptiv nicht nur an der Ratte (12 , 29) und am Hund (7) , sondern auch am Menschen gefunden wurden (30). Ob es sich bei dieser Aktivitätssteigerung im Hungerzustand und beim Neugeborenen (18)

um eine Aktivierung über Metabolite oder eine Enzyminduktion handelt, ist heute noch ungeklärt.

Beim Vergleich der vorliegenden Daten mit jenen der bekannten Untersuchungen im Fasten von OWEN (28) ergeben sich einige wesentliche Unterschiede, die wohl auf mehrere Gründe zurückgeführt werden müssen. Vergleicht man die Statistik, dann kann man nicht umhin festzustellen, daß die Daten von OWEN von nur drei stark übergewichtigen Patienten stammen, die wegen sehr unterschiedlicher Beschwerden in die Klinik kamen : Einer der Patienten hatte eine koronare Herzerkrankung mit einer echten Angina pectoris, der zweite eine Hypertonie mit einem subklinischen Diabetes mellitus, und der dritte stand während der Untersuchung unter einer Hormontherapie. Zudem wurde die für die Richtigkeit der gemessenen Bilanzen wichtige Durchblutungsgröße nur an zwei dieser Personen gemessen. Dabei ist die verwandte Injektionstechnik mit einem erheblichen Streß für die Patienten verbunden. Wir benützten deshalb die Inhalationstechnik und nahmen dafür in Kauf, daß die erhaltenen Daten keine Absolutwerte darstellen. Wie aus der Literatur bekannt (11) , dürften damit etwa 5 - 10 % geringere Durchblutungsraten gemessen werden. Ein weiterer Unterschied zu OWEN ' s Untersuchungstechnik ergibt sich dadurch, daß alle seine Patienten mit Barbituraten vorbehandelt waren, von denen

man weiß, daß sie den Gehirnstoffwechsel deutlich beeinflussen können. Sie führen zu einem Anstieg der intrazellulären Glukose aufgrund einer verminderten Utilisation sowie eines gesteigerten Eintransportes, zu einem Anstieg des intrazerebralen Glykogengehaltes, einer Hemmung der Zellatmung, einem Abfall der energiereichen Phosphate und zu einem Anstieg von Milchsäure (20 , 23).

Ferner muß beachtet werden, daß die Bestimmungen der Substrate bei OWEN mit heute teilweise verlassenen Methoden durchgeführt wurden. Die Glukoseanalyse erfolgte nach Somogyi und Nelson, sowie mit der Ferrizyanid - Methode, so daß sich auf diese Weise die nach vier Wochen Fasten mit $450 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ sehr hoch liegenden arteriellen Glukosespiegel der drei Patienten erklären könnten. Eine entsprechende arterielle Glukosekonzentration wird in der Literatur nur bei Probanden nach kurzfristiger Nahrungskarenz gefunden. Bereits nach 60 - stündigem Hunger ist der Glukosepool auf etwa $320 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ abgefallen. Ob die etwas geringere Glukoseaufnahme bei stärkerem Angebot in OWEN ' s Studie auf die Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels durch die Barbiturat - Medikation oder auf das relativ hohe Alter seiner Probanden (40 Jahre) zurückzuführen ist (10) , läßt sich nicht entscheiden. Jedenfalls stimmen die hier vorgelegten Bilanzen nach 15 - stündigem Fasten gut mit jenen Daten

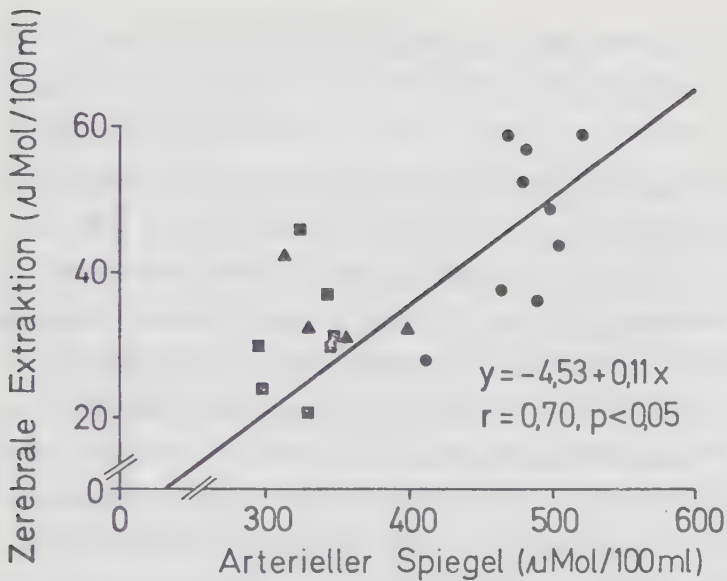


Abb. 4 Korrelation zwischen arteriellem Glukosespiegel und zerebraler Glukoseextraktion

Es sind die Einzelwerte von 21 Personen in $\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ aufgetragen, die 15 Stunden ($n = 9$), 60 Stunden ($n = 5$) und 120 Stunden ($n = 7$) gefastet hatten. Es läßt sich eine geradlinige Abhängigkeit nachweisen :

$y = - 4.53 + 0.11 x$, die bei einem $p < 0.05$ ein r von 0.70 besitzt.

überein, die von jungen, gefäßgesunden Menschen stammen (10). Darüberhinaus fand sich bei dem größeren Probandenkollektiv dieser Studie eine gute Korrelation zwischen dem arteriellen Angebot der Glukose und der zerebralen Glukoseextraktion (s. Abb. 4). Dies entspricht auch der bekannten Michaelis - Menten - Kinetik der zerebralen Glukoseaufnahme, die bis 90 bzw. 100 mg% Serumglukose linear verläuft. Erst bei einem Anstieg der Glukosekonzentration über 80 - 90 mg% hinaus (11) findet keine weitere Steigerung der arterio - jugularvenösen Differenz im gleichen Ausmaß statt. Damit scheinen unsere Werte nach 15 Stunden Hunger bereits nahe oder im Sättigungsbereich der Michaelis - Menten Kinetik der zerebralen Glukoseaufnahme zu liegen. Somit kann man aus den vorliegenden Daten eine apparent K_m für die Glukoseaufnahme des menschlichen Gehirns kalkulieren. Mit einem Wert von 2 - 4 mM ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BACHELARD (1) aus in vitro - Studien mit C^{14} - markierter Glukose am Rattenhirn und von GILBOE und BATTS (9) aus in vivo - Studien am Hund. Wie MELLERUP (25) kann man aus der signifikanten Korrelation schließen, daß der Transport und die Verwertung der Glukose im Fasten durch Änderungen des Insulin - Glukagon - Quotienten unbeeinflusst bleiben (31). Dies steht nicht im Gegensatz zu den U_n Untersuchungen von GOTTSTEIN et al. (11) und BUTTERFIELD et al. (4) , da sie Insulin-

effekte nur bei hohen Glukosespiegeln im Sättigungsreich und nur mit pharmakologisch hohen Insulindosen beobachtet haben.

Auch bei der Besprechung des Ketonkörperstoffwechsels ergeben sich Unterschiede zu den Ergebnissen von OWEN (28), die sich wohl durch die Verschiedenartigkeit der Untersuchungskollektive und durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden erklären lassen. Auch hier dürfte einer der Gründe darin liegen, daß OWEN wie bei seinen früheren Studien (27) stark übergewichtige Personen mit einem mittleren Gesamtgewicht von 136 kg untersucht hat, die teilweise eindeutige diabetische Glukosebelastungsteste aufwiesen. Da bei den stärkeren Fettdepots der Adipösen der Fettsäuretransport zur Leber aufgrund der konstanten Menge an Transportprotein limitiert ist, haben zwar sowohl der Normalgewichtige wie der Adipöse die gleiche Ketogeneserate, der Übergewichtige, der größere Gewebsmassen zu versorgen hat, jedoch den höheren Ketonkörperverbrauch. Dadurch steigt der arterielle β -Hydroxybutyratspiegel beim Adipösen während des Fastens langsamer an. Somit läßt sich auch erklären, warum der arterielle β -Hydroxybutyratspiegel der normalgewichtigen Person nach fünf Tagen Fasten bereits ebenso hoch gefunden wurde wie der der Adipösen nach vierwöchigem Hungern (27). Es läßt sich jedoch nicht erklären, warum

bei sogar geringfügig höherem Ketonkörperangebot nach vierwöchiger Nahrungskarenz das Gehirn weniger an Ketonkörpern extrahierte. Hier bietet sich als Erklärung wieder der Einfluß der Barbiturate an, die zu einer Hemmung der Endoxidationsrate führen. In Übereinstimmung mit den Daten von HAWKINS et al. (12) am Rattenhirn in vivo ergab sich aus den vorliegenden Daten der drei Kollektive nach 15 - , 60 - und 120 - stündigem Hunger, daß die zerebrale Ketonkörperaufnahme vom arteriellen Angebot abhängt. Dies gilt sowohl für das β -Hydroxybutyrat als auch für das Azetazetat (s. Abb. 5 , 6). Wenn wir uns nach der Korrelationsgeraden richten, dann läßt sich für β -Hydroxybutyrat eine prozentuale Extraktion von etwa 13 % , für Azetazetat von etwa 11 % kalkulieren. Damit werden beide Ketonkörper in ähnlichem Ausmaß aus dem Angebot entnommen wie die Glukose, für die sich eine prozentuale Extraktion von ungefähr 9 % errechnet. Vergleichsweise scheint jedoch die K_m für die Glukoseaufnahme mit 2 - 4 mM eher etwas niedriger zu liegen als die der β -Hydroxybutyrataufnahme. Setzt man voraus, daß die höchsten β -Hydroxybutyratwerte im Sättigungsbereich liegen, dann würde sich eine K_m für die Aufnahme dieses Substrates von etwa 4 mM schätzen lassen. Interessanterweise entspricht die prozentuale Extraktion für β -Hydroxybutyrat genau jener

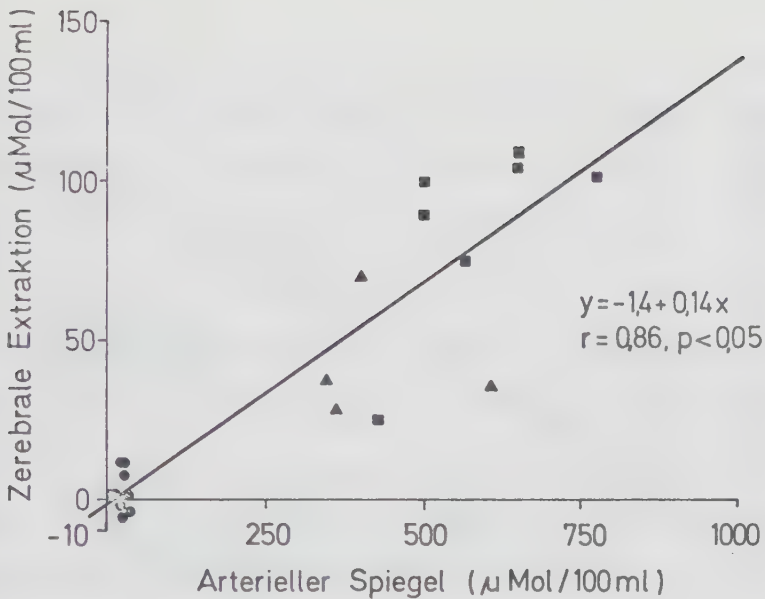


Abb. 5 Korrelation zwischen arteriellem β -Hydroxybutyratspiegel und zerebraler β -Hydroxybutyratextraktion

Es sind die Einzelwerte von 20 Personen in $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$ aufgetragen, die 15 Stunden ($n = 8$), 60 Stunden ($n = 5$) und 120 Stunden ($n = 7$) gefastet hatten. Es läßt sich eine geradlinige Abhängigkeit nachweisen :

$y = - 1.4 + 0.14 x$, die bei einem $p < 0.05$ ein r von 0.86 besitzt.

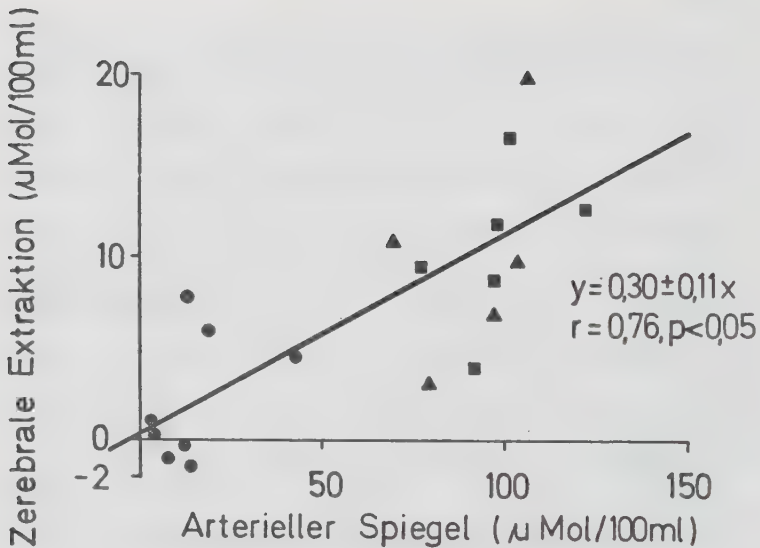


Abb. 6 Korrelation zwischen arteriellem Azetazetatspiegel und zerebraler Azetazetatextraktion

Es sind die Einzelwerte von 21 Personen in µMol/100 ml aufgetragen, die 15 Stunden (n = 9) , 60 Stunden (n = 5) und 120 Stunden (n = 7) gefastet hatten. Es läßt sich eine geradlinige Abhängigkeit nachweisen :

$y = 0,30 + 0,11 x$, die bei einem $p < 0,05$ ein r von 0,76 besitzt.

von jungen gesäugten Ratten (12) , während jene von Azetazetat genau der von erwachsenen Ratten gleicht (12). Jedenfalls dürfte ebenso wie am Muskel die Ketonkörperaufnahme durch das Ketonkörperangebot reguliert werden (8). Dies würde bedeuten, daß bei allen Zuständen, bei denen es zu einer stärkeren Lipolyse und damit zu einer größeren Ketogeneserate kommt, wie z. B. im Streß, das Gehirn Ketonkörper entsprechend der Höhe des arteriellen Angebotes aufnehmen muß. Wie REICHARDT (31) durch neuere Untersuchungen mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen konnte, werden die aufgenommenen Ketonkörper auch zu 90 % oxidiert. Das unterstützt die von OWEN geäußerte Vermutung, daß die Ketonkörper die Glukose in der Endoxidation ersetzen und entspricht auch den bisherigen Kenntnissen über die quantitativen Verhältnisse beim Substratfluß zwischen den die Glukosehomöostase regulierenden Organen. Würde das Gehirn nämlich die noch aufgenommenen 25 g Glukose vollständig endoxidieren, dann könnte die Glukosehomöostase auch bei starker Steigerung der hepatischen Glukoseproduktion durch Glukoneogenese aus einer maximalen Proteolyse nicht mehr aufrecht erhalten werden. Ferner würde auch die sich aus den Verbrauchsdaten der Substrate kalkulierte Kalorienbilanz gegen eine vollständige Endoxidation der aufgenommenen Glukose sprechen. Rechnet man nämlich für die Endoxidation eines Mols Glukose je 38 Mol ATP und

für die Oxidation eines Mols β -Hydroxybutyrat und Azetazetat je 26 Mol ATP und berücksichtigt nach 15 - stündigem Fasten zudem noch einen 20 %-igen Anteil der Glykogenolyse an der Glukoseutilisation, dann ergibt sich auch während länger andauerndem Fasten eine gleichbleibende Energiebilanz.

Diese aus den Bilanzen gezogenen Schlußfolgerungen fanden bereits früher in in vitro - Studien Bestätigung (16 , 26) , und zwar zeigte sich, daß die im Hunger aufgenommene Glukose vermehrt als Laktat wieder aus dem zentralen Nervensystem austrat. Dies konnte auch am Meerschweinchen in vivo bestätigt werden (32). Mit markierten Substanzen ließ sich dann nachweisen, daß der sich aus der gesteigerten Laktatproduktion ergebende Verdacht auf eine Zunahme der anaeroben Glykolyse zutraf (21). Auch wir beobachteten mit längerwährender Nahrungskarenz eine vermehrte zerebrale Laktatproduktion (s. Tab. 2) , die wie bei OWEN etwa auf das Doppelte anstieg. Durch die Untersuchungen von drei Kollektiven nach drei verschiedenen Fastenperioden ließ sich außerdem erkennen, daß sie kontinuierlich mit zunehmender Hungerdauer stieg. Es fand folglich eine geringere Pyruvatoxidation bei gleicher Glykolyserate statt. Dies wird auch durch die Verdoppelung der Pyruvatproduktion nach fünf Tagen Nahrungskarenz

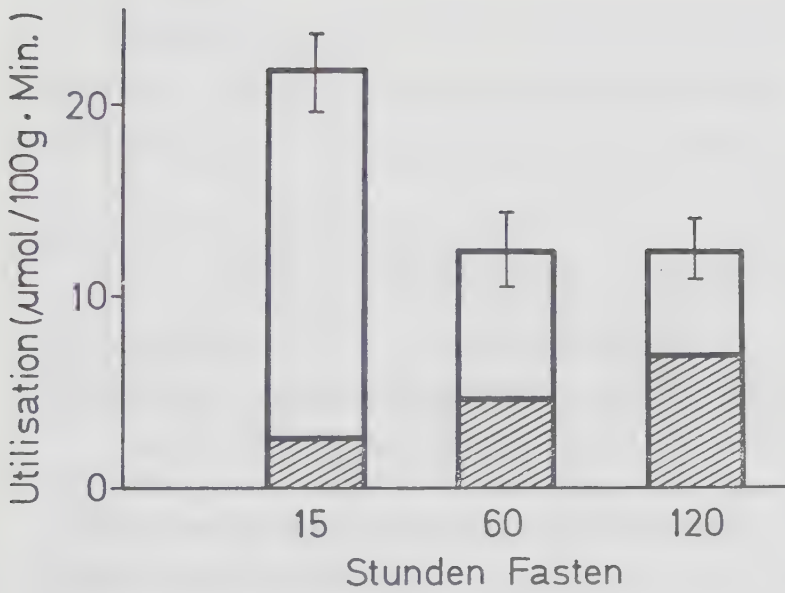


Abb. 7 Verhalten der aeroben (□) und anaeroben (▨) zerebralen Glukoseoxidation im Fasten

unterstrichen. Es bestätigte sich also in vivo das, was bereits aus den in vitro - Versuchen vermutet worden war. Kalkuliert man aus den Glukose - , Laktat - und Pyruvatbilanzen eine Rate für die zu den verschiedenen Fastenperioden stattfindende anaerobe Glykolyse, dann muß die nach 15 Stunden Hunger noch andauernde Glykogenolyse in diese Kalkulation einbezogen werden. Aus Tracer - Studien mit C^{14} - markierter Glukose ist bekannt, daß die exogene, vom Gehirn extrahierte Glukose nur $\frac{3}{4}$ der Glykolyserate ausmacht, so daß mit $\frac{1}{4}$ Glukose mehr aus den Glykogendepots gerechnet werden muß (33). Zudem kommt, daß das anfallende Pyruvat auch aus einer Proteolyse stammen kann (21). Wenn allerdings die zerebrale Alaninabgabe wie am Muskel als Marker für die Proteolyserate angesehen werden darf, dann ist der C_3 - Körperanteil aus der Proteolyse nach allen drei Fastenperioden gleich (s. Tab. 2). Kalkuliert man wegen dieser unsicheren Verhältnisse nach 15 - stündigem Hungern den Anteil der Glukose an der anaeroben Glykolyse erst zu einem Zeitpunkt, zu dem die niedrigen zerebralen Glykogenspeicher entleert sind, also 60 und 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit, dann ergeben sich kontinuierlich steigende Werte. Danach beträgt dieser Anteil nach 60 Stunden Nahrungskarenz 37 % und nach 120 Stunden Fasten 55 % (s. Abb. 7). Anders ausgedrückt : Es wird die Glukoseendoxidation mit zunehmender Fasten-

dauer immer stärker eingeschränkt und liegt nach 120 Stunden Hunger nur noch bei 45 % . Dieser Wert ist sehr gut mit den Daten vergleichbar, die nach Gabe von markierter Glukose nach etwa gleicher Fastendauer erhalten wurden (21) .

Wie sich bereits aus den in vitro - und in vivo - Untersuchungen am Tier vermuten ließ (29), scheint die Glukoseendoxidation von der Höhe des Ketonkörperspiegels abzuhängen. Eine solche Abhängigkeit der Pyruvatoxidation vom arteriellen Ketonkörperangebot wird durch die in der vorliegenden Studie nachweisbare Korrelation zwischen der arteriellen Ketonkörperkonzentration und der arterio - jugularvenösen Laktatdifferenz unterstrichen (s. Abb. 8). Nachdem eine ähnliche Abhängigkeit auch am Skelettmuskel des Menschen nachgewiesen werden konnte (8) , kann man die bisher ungelöste Frage beantworten, wer den peripheren Organen in der Adaptationsphase des Fastens das Kommando zur Einschränkung der Glukoseendoxidation überbringt. Die Untersuchungen der WIELAND ' schen Arbeitsgruppe über die Regulation der Pyruvatdehydrogenaseaktivität (35) lassen vermuten, wie diese Einschränkung der Pyruvatoxidation auf molekularer Ebene vonstattengehen könnte. Sie konnten nämlich zeigen, daß die Aktivität dieses Enzyms durch steigende Konzentrationen von Azetyl - Coenzym A gehemmt wird. Eine Zunahme des intrazellulären Azetyl - Coenzym A -

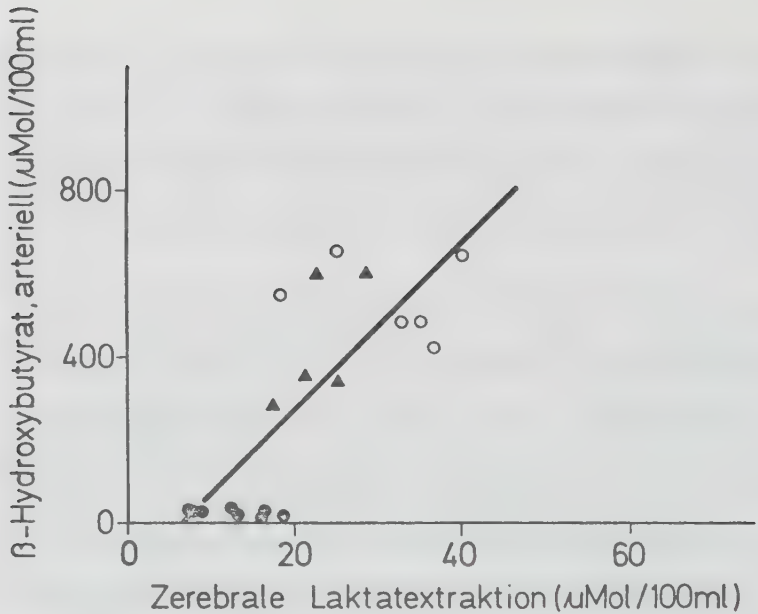


Abb . 8 Korrelation zwischen arteriellem β-Hydroxybutyratspiegel und zerebraler Laktatextraktion
Es sind die Einzelwerte von 19 Personen in μMol/100 ml aufgetragen, die 15 Stunden (n = 8), 60 Stunden (n = 5) und 120 Stunden (n = 6) gefastet hatten. Es läßt sich eine geradlinige Abhängigkeit nachweisen :
$$y = - 122.5 + 20.0 x$$
, die bei einem $p < 0.05$ ein r von 0.77 besitzt.

Gehaltes ist unter der stark gesteigerten Ketonkörper-utilisation vorstellbar (8 , 38) . Ob Änderungen des Redoxpotentials bei einer solchen Einschränkung der Aktivität der Pyruvatdehydrogenase ebenfalls eine Rolle spielen ist fraglich. Eine entsprechende Beeinflussung der Enzymaktivität konnte jedenfalls nachgewiesen werden (34). In der vorliegenden Studie zeigt der Anstieg des β -Hydroxybutyrat/Azetazetat - Quotienten hinter dem Organ (s. Tab 3) , daß es zu einer Redoxpotentialverschiebung in dem Kompartiment kommt, in dem die Pyruvatdehydrogenase lokalisiert ist.

Die physiologische Bedeutung dieses Mechanismus, der die Einschränkung der zentralen Glukoseendoxidation reguliert, ergibt sich, wenn man die quantitativen Verhältnisse im Vergleich zur Gesamtmuskelmasse betrachtet. Rechnet man die C_3 - Körperabgabe von 1500 g Gehirn im Vergleich zu einer Gesamtmuskelmasse von 20 kg , dann wird ersichtlich, daß das Gehirn gegenüber dem Muskel das Dreifache an Laktat abgibt. Es stellt damit einen sehr großen Teil der Präkursoren für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase unter Ruhebedingungen. Da der Muskel neben anderen Mechanismen auch die Ketonkörper - abhängige Einschränkung der Glukoseendoxidation aufweist, fällt ihm unter körperlicher Belastung wahrschein-

lich die quantitativ wichtigere Rolle zu.

Aus den Ergebnissen im Fasten läßt sich vermuten, daß das arterielle Ketonkörperangebot auch bei allen Zuständen mit gesteigerter Lipolyse, z. B. im Streß, die Glukoseendoxidation in den peripheren Organen reguliert. Allerdings sind weitere Untersuchungen notwendig, um diese Vermutung zu bestätigen.

Zum Abschluß sei jedenfalls noch kurz auf die Bedeutung der Lipolyse- und Ketogeneserate im Fasten hingewiesen. Bei der Hemmung ihrer Aktivität würde es durch den fehlenden Anstieg der arteriellen Ketonkörperspiegel und der damit fehlenden Einschränkung der Glukoseendoxidation entweder zu einer Hypoglykämie oder aber zu einer sehr starken Proteolyse kommen. Damit läßt sich, ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen, zum ersten Mal im ganzen Umfang die physiologische Bedeutung der Regulation des Fettsäure- und Ketonkörperstoffwechsels für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase ermessen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

An 21 normalgewichtigen, stoffwechselgesunden Probanden wurde der Gehirnstoffwechsel 15 Stunden ($n = 9$), 60 Stunden ($n = 5$) und 120 Stunden ($n = 7$) nach der letzten Mahlzeit untersucht. Dies erfolgte durch Messung der Hirndurchblutung mit der $^{133}\text{Xenon}$ - Inhalationsmethode sowie durch Bestimmung der arteriellen und jugularvenösen Konzentrationen der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, β -Hydroxybutyrat, Azetazetat und Alanin.

Es ließ sich bestätigen, daß die zerebrale Glukoseaufnahme im Hunger entsprechend der Verminderung des arteriellen Spiegels abnimmt, während die Ketonkörper in einem höheren Maß aufgenommen werden. Der Transport und die Verwertung der Glukose im Fasten schien vom Insulin - Glukagon - Quotienten unabhängig, da sich eine gute Korrelation zwischen dem arteriellen Angebot der Glukose und der zerebralen Glukoseextraktion fand. Aus der Korrelationsgeraden ließ sich eine prozentuale Extraktion der Glukose von 9 % und eine Michaelis - Konstante für den Aufnahmevergang von 2 - 4 mM kalkulieren.

Wie bei der Glukose ergab sich bei der zerebralen Ketonkörperaufnahme eine gute Abhängigkeit vom arteriellen Angebot. Dies galt sowohl für β -Hydroxybutyrat als auch für Azetazetat. Damit dürfte ebenso wie am Muskel die Ketonkörperaufnahme durch das Ketonkörperangebot reguliert werden. Aus den Korrelationsgeraden ließ sich eine prozentuale Extraktion für β -Hydroxybutyrat von 13 % und für Azetazetat eine solche von 11 % kalkulieren. Somit werden beide Ketonkörper in fast gleichem Ausmaß wie Glukose aus dem Angebot entnommen. Diese Abhängigkeit der zerebralen Ketonkörperaufnahme vom arteriellen Angebot könnte bedeuten, daß bei allen Zuständen, bei denen es zu einer stärkeren Lipolyse und damit zu einer größeren Ketogeneserate kommt, wie im Streß, das Gehirn Ketonkörper entsprechend dem arteriellen Angebot aufnehmen muß. Wie der veränderte RQ im Fasten erwarten und sich durch Studien mit markierten Substanzen bestätigen ließ, werden die aufgenommenen Ketonkörper auch zu 90 % oxidiert, d. h. die Glukoseoxidation wird durch die Ketonkörperoxidation ersetzt.

Wie schon früher zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, daß die im Fasten aufgenommene Glukose vermehrt als Laktat wieder aus dem zentralen Nervensystem austritt. Als neu erwies sich die kontinuierlich steigende Laktat-

produktion mit zunehmender Fastendauer. Folglich wurde im Hunger bei gleicher Glykolyserate weniger Pyruvat oxidiert. Dieser Befund wurde auch durch die Verdoppelung der Pyruvatproduktion nach fünf Tagen Nahrungskarenz unterstrichen. Durch die gleichbleibende zerebrale Alaninabgabe konnte ausgeschlossen werden, daß das Pyruvat aus einer gesteigerten Proteolyse stammen konnte. Damit bestand der dringende Verdacht auf einen vermehrten Abbau von Glukose in Laktat. Dies konnte durch die Kalkulation der anaeroben Glykolyse 60 und 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit bestätigt werden. Sie stieg von 37 % auf 55 % an, d. h. die Glukoseendoxidation wurde soweit eingeschränkt, daß sie nach fünftägiger Nahrungskarenz nur noch 45 % betrug.

Die eingangs gestellte Frage, ob die Ketonkörper eine regulatorische Funktion für die Endoxidation der Glukose und damit für die Erhaltung der Glukosehomöostase haben, wurde durch die gute Korrelation zwischen arterieller Ketonkörperkonzentration und arterio - jugularvenöser Laktatdifferenz beantwortet. Damit wird das Gehirn wie der Muskel durch die Ketonkörper gezwungen, seinen Energiehaushalt von Glukoseoxidation auf Ketonkörperoxidation umstellen. Dieser Mechanismus scheint auf molekularer Ebene über eine Hemmung der Pyruvatde-

hydrogenase zustandezukommen.

Die physiologische Bedeutung dieser Einschränkung der zerebralen Glukoseendoxidation ergab sich bei der Betrachtung der quantitativen Verhältnisse im Vergleich zur Gesamtmuskelmasse. Es zeigte sich, daß das Gehirn im Fasten gegenüber dem Muskel etwa das Dreifache an Laktat abgab und damit entschieden zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase unter Ruhebedingungen beitrug. Würde im Hunger die Glukoseendoxidation nicht eingeschränkt, dann käme es entweder zu einer Hypoglykämie oder zum Abbau des funktionell wichtigen Proteins und damit sehr schnell zum Zusammenbruch des Organismus.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Bachelard, H. S.

Specificity and Kinetic Properties of Monosaccharide
Uptake into Guinea - pig Cerebral Cortex in vitro
Journal of Neurochemistry 18, 213, 1971

2. Bergmeyer, H. U.

Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 1970

3. Bergmeyer, H. U., Bernt, E., Schmidt, F. und Stork, H.

D - Glukose - Bestimmung mit Hexokinase und Glukose -
6 - Phosphat - Dehydrogenase
In : Methoden der enzymatischen Analyse, Band II
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1163

4. Butterfield, W. J. H., Abrams, M. E., Sells, R. A.,

Sterky, C., Whicelow, M. J.
Insulin Sensitivity of the Human Brain
Lancet 1966, 557

5. Conn, H. U. jr.

Measurement of Organ Blood Flow without Blood Sampling
Brookhaven NY. and Philadelphia
Journal of Clinical Investigation 34, 9, 1955

6. Czok, R. und Lamprecht, W.

Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D - Glyzerat - 2 - Phosphat
In : Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen Analyse,
Band II
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1407

7. Flatt, P., Blackburn, G. L., Randers, G., Stanburg, J. B.

Effect of Ketone - Body Infusion on Hypoglycaemic
Reaction in Postabsorptive Dogs
Metabolism 23, 151, 1974

8. Garland, P. B., Newsholm, J. A., Randle, P. J.

Regulation of Glucose Uptake by Muscle (9)
Biochemical Journal 93, 665, 1964

9. Gilboe, D. D., Batts, A. L.

Kinetics of Glucose Transport in the Isolated Dog Brain
American Journal of Physiology 219, 774, 1970

10. Gottstein, U.

Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufs
Medizinische Welt 15, 715, 1965

11. Gottstein, U., Held, K., Sebens, H., Walpurger, G.

Glukoseverbrauch des menschlichen Gehirns unter dem
Einfluß von intravenösen Infusionen Glukose, Glukagon
und Glukose - Insulin
Klinische Wochenschrift 18, 965, 1965

12. Hawkins, R. A., Williamson, D. H., Krebs, H. A.

Ketone - Body Utilization by Adult and Suckling
Rats in vivo
Biochemical Journal 122, 13, 1971

13. Høedt - Rasmussen, K., Jensen, K. B., Sveinsdottir, E.,
Stewart, B. M., Lassen, N. A.

Cerebral Blood Flow Evaluated by Inhalation of
¹³³Xe and Extracranial Recording : A Methodological
Study
Clinical Sciences 30, 485, 1966

14. Hohorst, H. J.

L - (+) - Laktat

In : Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen Ana-
lyse, Band II

Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1425

15. Ingvar, D. H., Lassen, N. A.
Regional Blood Flow of the Cerebral Cortex Determined
by Krypton
Acta Physiologica Scandinavica 54, 325, 1962
16. Itoh, T., Quastel, J. H.
Acetoacetate Metabolism in Infant and Adult Rat Brain
in vitro
Biochemical Journal 116, 641, 1970
17. Kety, S.
The Theory and Applications of the Exchange of Inert
Gas at the Lungs and the Tissues
Pharmacological Review 3, 1, 1951
18. Klee, S. B., Sokoloff, L.
Changes in D (-) - β -Hydroxybutyric Dehydrogenase
Activity during Brain Mutarotation in the Rat
Journal of Biological Chemistry 242, 3880, 1967
19. Kreyszig, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendungen
Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen

20. Le Page, G. A.

Biological Energy Transformations during Shock as
Shown by Tissue Analyses
American Journal of Physiology 146, 267, 1946

21. Mc Ilwain and Bachelard

Biochemistry and the Central Nervous System
4th e. Churchill Livingstone, London 1971

22. Marliss, E. B., Aoki, T. T., Unger, R. H., Soeldner, J. S.,
Cahill jr., G. F.

Glucagon Levels and Metabolic Effects in Fasting
Journal of Clinical Investigation 49, 2256, 1970

23. Mayman, C., Gutfield, P. D., Breckenridge, B. M.

The Glucose Content of Brain in Anaesthesia
Journal of Neurochemistry 11, 483, 1964

24. Mellanby, J., Williamson, D. H.

Azetazetat

In : Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen Analyse Band II

Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1776

25. Mellerup, E. T., Rafaelson, O. J.
Brain Glycogen after Intracisternal Insulin Injection
Journal of Neurochemistry 16, 777, 1969
26. Openshaw, H., Bortz, W. M.
Oxidation of Glucose, Acetoacetate and Palmitate in
Brain Mince of Normal and Ketotic Rats
Diabetes 17, 90, 1968
27. Owen, O. E., Felig, P., Morgan, A. P., Wahren, J.,
Cahill jr., G. F.
Liver and Kidney Metabolism during Prolonged Starvation
Journal of Clinical Investigation 48, 574, 1969
28. Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M.,
Herrera, M. G., Cahill jr., G. F.
Brain Metabolism during Fasting
Journal of Clinical Investigation 46, 10, 1589, 1967
29. Page, M. A., Krebs, H. A., Williamson, D. H.
Activities of Enzymes of Ketone - Body Utilization
in Brain and Other Tissues of Suckling Rats
Biochemical Journal 121, 49, 1971

30. Page, M. A., Williamson, D. H.
Enzymes of Ketone - Body Utilization in Human Brain
Lancet 2, 66, 1971
31. Reichardt jr., G. A., Owen, O. E., Haff, A. E., Paul, P. and
Bortz, W. M.
Ketone - Body Production and Oxidation in Fasting
Journal of Clinical Investigation 53, 508, 1974
32. Rolleston, F. S., Newsholm, E. A.
Effects of Fatty Acids, Ketone - Bodies, Lactate and
Pyruvate on Glucose Utilization by Guinea - pig
Cerebral Cortex Slices
Biochemical Journal 104, 519, 1967
33. Sacks, W.
Glucose - Oxidation of the Human Brain : Studies
with Glucose ^{14}C
Journal of Applied Physiology 10, 37, 1957
34. Siess, E.
persönliche Mitteilung

35. Siess, E., Wittmann, J., Wieland, O.
Interconversion and Kinetic Properties of Pyruvate
Dehydrogenase from Brain
Hoppe - Seyler, Zeitschrift für physiologische Chemie
352, 447, 1971
36. Veall, N., Mallett, B. L.
Regional Cerebral Blood Flow Determination by ^{133}Xe -
Inhalation and external Recording : The Effect of
Arteriel Recirculation
Clinical Sciences 30, 353, 1966
37. Veall, N., Mallett, B. L.
The Partition of Trace Amounts of Xenon between Human
Blood and Brain Tissues at 37°C
Phys. Med. Biol. 10, 375, 1965
38. Wieland, O., Weiss, L.
Increase in Liver Acetyl - Coenzyme A during Ketosis
Biochemical and Biophysical Research Communications
10, 4, 1963
39. Williamson, D. H., Bates, M. B., Page, M. A.
Activities of Enzymes Involved in Acetoacetate
Utilization in Adult Mammalian Tissues
Biochemical Journal 121, 41, 1971

40. Williamson, D. H., Mellanby, J.

β -Hydroxybutyrat

In : Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen
Analyse, Band II

Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1772

41. Williamson, D. H.

L - Alanin

In : Bergmeyer, H. U., Methoden der enzymatischen
Analyse, Band II

Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1634

A N H A N G
=====

Tabellen der Einzelabnahmen

T a b e l l e 4 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Glukose
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	H.H.	A	480.0	481.0	482.0	481.0
		V	425.0	432.0	415.0	424.0
2	E.G.	A	412.0	413.0	415.0	413.3
		V	392.0	385.0	380.0	385.7
3	H.E.	A	463.0	474.0	472.0	469.7
		V	414.0	414.0	404.0	410.7
4	S.S.	A	462.0	466.0		464.0
		V	428.0	425.0		426.5
5	W.H.	A	490.0	489.0	490.0	489.7
		V	456.0	454.0	450.0	453.3
6	G.R.	A	531.0	521.0	509.0	520.3
		V	472.0	458.0	452.0	460.7
7	H.R.	A	484.0	509.0	521.0	504.7
		V	422.0	484.0	446.0	460.7
8	B.T.	A	492.0	496.0	502.0	496.7
		V	444.0	452.0	446.0	447.3
9	H.D.	A	470.0	466.0	464.0	466.7
		V	418.0	408.0	416.0	414.0
$\bar{x}$		A				478.4
SEM						10.3
$\bar{x}$		V				431.4
SEM						8.6

T a b e l l e 5 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Glukose
60 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	H.F.	A	326.0	326.0	338.0	330.0
		V	296.0	292.0	306.0	298.0
2	B.H.	A	329.0	330.0	325.0	328.0
		V	295.0	306.0	316.0	305.7
3	B.P.	A	319.0	315.0	307.0	313.7
		V	267.0	263.0	284.0	271.3
4	H.K.	A	400.0			400.0
		V	368.0			368.0
5	H.G.	A	365.0	350.0	355.0	356.7
		V	331.0	319.0	327.0	327.7
	$\bar{x}$ SEM	A				345.7 15.3
	$\bar{x}$ SEM	V				313.7 16.0

III

T a b e l l e 6 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Glukose
120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	S.P.	A	328.o	331.o		329.5
		V	311.o	3o6.o		3o8.5
2	B.O.	A	3o3.o	299.o	297.o	299.7
		V	269.o	281.o	277.o	275.7
3	C.N.	A	323.o			323.o
		V	277.o			277.o
4	B.D.	A	352.o	35o.o	344.o	348.7
		V	313.o	322.o	319.o	318.o
5	S.J.	A	3o5.o	29o.o	295.o	296.7
		V	275.o	261.o	265.o	267.o
6	G.R.	A	335.o	344.o	35o.o	343.o
		V	291.o	31o.o	317.o	3o6.o
7	W.A.	A	349.o	346.o	346.o	347.o
		V	323.o	316.o	312.o	317.o
	$\bar{X}$ SEM	A				326.8 8.3
	$\bar{X}$ SEM	V				295.6 8.2

T a b e l l e 7 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Laktat
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	H.H.	A	81.1	83.3	82.2	82.2
		V	95.6	94.4	95.6	95.2
2	E.G	A	80.0	80.0		80.0
		V	83.3	94.4		88.9
3	H.E.	A	47.8	50.0	48.9	48.9
		V	63.3	58.9	61.1	61.1
4	S.S.	A	55.6	57.8		56.7
		V	74.4	75.6		75.0
5	W.H.	A	50.2	48.7	49.0	49.3
		V	64.2	71.2	58.5	64.6
6	G.R.	A	88.6	78.1	60.0	75.6
		V	101.0	86.3	63.5	83.6
7	H.R.	A	65.5	67.5	65.6	66.2
		V	69.4	77.4	74.3	73.7
8	B.T.	A	58.1	59.5	55.5	57.7
		V	67.5	67.4	60.2	65.0
9	H.D.	A	85.8	85.2	86.7	85.9
		V	104.7	101.6	100.2	102.2
	$\bar{x}$					66.8
	SEM	A				4.8
	$\bar{x}$					78.8
	SEM	V				4.8

T a b e l l e 8 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Laktat
60 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	H.F.	A	74.4	75.6	83.3	77.8
		V	90.0	127.8	100.0	105.9
2	B.H.	A	77.8			77.8
		V	94.8			94.8
3	B.P.	A	60.0	61.1	66.7	62.6
		V	90.0	86.7	85.6	87.4
4	H.K.	A	88.9			88.9
		V	110.0			110.0
5	H.G.	A	73.6	70.2	72.9	72.2
		V	98.0	83.3	101.8	94.4
	$\bar{x}$ SEM	A				75.9 4.3
	$\bar{x}$ SEM	V				98.5 4.1

VI

T a b e l l e 9 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Laktat
120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	S.P.	A	90.0	83.3		86.7
		V	122.2	101.1		111.7
2	B.O.	A	62.2	63.3	60.0	61.9
		V	84.4	77.8	77.8	80.0
3	C.N.	A				
		V				
4	B.D.	A	88.9	88.9	85.6	87.8
		V	123.3	123.3	125.6	124.1
5	S.J.	A	57.8	72.2	66.7	65.6
		V	106.7	96.7	97.8	100.4
6	G.R.	A	80.0			80.0
		V	113.0			113.0
7	W.A.	A	87.3	88.8	79.1	85.1
		V	115.5	124.1	135.5	125.0
	$\bar{x}$ SEM	A				77.8 4.6
	$\bar{x}$ SEM	V				109.0 6.9

VII

T a b e l l e 10 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Pyruvat
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	H.H.	A	7.2			7.2
		V	7.3			7.3
2	E.G.	A	4.8			4.8
		V	5.8			5.8
3	H.E.	A	5.9			5.9
		V	6.0			6.0
4	S.S.	A	4.8			4.8
		V	8.1			8.1
5	W.H.	A	3.4	3.3		3.4
		V	3.7	4.3		4.0
6	G.R.	A	6.6	5.1	5.1	5.6
		V	8.0	6.6	8.1	7.6
7	H.R.	A	2.9	3.6	3.9	3.5
		V	4.3	5.3	5.1	4.9
8	B.T.	A	2.6	2.6	2.3	2.6
		V	3.9	4.1	4.5	4.2
9	H.D.	A	5.6	5.1	4.8	5.2
		V	7.9	7.3	7.9	7.7
	$\bar{x}$	A				4.8
	SEM					0.5
	$\bar{x}$	V				6.2
	SEM					0.5

VIII

T a b e l l e 11 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Pyruvat
60 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	H.F.	A	3.5			3.5
		V	4.7			4.7
2	B.H.	A	1.6			1.6
		V	4.3			4.3
3	B.P.	A	2.7			2.7
		V	7.3			7.3
4	H.K.	A	5.7			5.7
		V	10.0			10.0
5	H.G.	A	2.5	1.2	2.0	1.9
		V	4.8	4.9	4.8	4.8
	$\bar{x}$					
	SEM	A				3.1
						0.7
	$\bar{x}$					
	SEM	V				6.2
						1.1

T a b e l l e 12 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Pyruvat
120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	S.P.	A	5.0			5.0
		V	8.7			8.7
2	B.O.	A	3.5			3.5
		V	6.8			6.8
3	C.N.	A	4.4			4.4
		V	7.6			7.6
4	B.D.	A	4.5			4.5
		V	5.9			5.9
5	S.J.	A	2.0	2.3		2.2
		V	3.3	3.4		3.4
6	G.R.	A	6.7	6.7	6.7	6.7
		V	9.4	7.9	8.1	8.5
7	W.A.	A	5.7	6.0	5.5	5.7
		V	8.0	7.9	8.3	8.1
	$\bar{x}$					
	SEM	A				4.7
						0.6
	$\bar{x}$					
	SEM	V				7.0
						0.7

T a b e l l e 13 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates β -Hydroxybutyrat
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	H.H.	A V	26.9 28.8	27.9 28.8	24.0 25.0	26.3 27.6
2	E.G.	A V	30.8 36.5	30.8 36.5		30.8 36.5
3	H.E.	A V	34.6 21.2	31.7 21.2	31.7 21.2	32.7 21.2
4	S.S.	A V	23.1 14.4	10.6 17.3		16.8 15.9
5	W.H.	A V	8.9 7.4	8.6 7.8	8.9 8.5	8.8 7.9
6	G.R.	A V	146.0 138.8	123.6 112.5	109.4 92.9	126.3 114.7
7	H.R.	A V	36.6 28.2	29.4 24.0	25.0 14.9	30.3 22.4
8	B.T.	A V	35.2 35.0	37.3 37.0	39.9 39.7	37.5 37.2
9	H.D.	A V	34.1 35.5	35.7 38.7	34.1 34.1	34.6 39.0
	$\bar{x}$ SEM	A				38.2 11.4
	$\bar{x}$ SEM	V				35.8 10.5

T a b e l l e 14 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates S-Hydroxybutyrat
60 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	H.F.	A	605.7	616.3	598.1	606.7
		V	524.0	562.3	563.4	550.0
2	B.H.	A	296.1	304.8	279.8	293.6
		V	212.5	228.8	192.3	211.2
3	B.P.	A	346.1			346.1
		V	298.1			298.1
4	H.K.	A	359.6			359.6
		V	331.7			331.7
5	H.G.	A	606.0	604.0	600.0	603.3
		V	576.0	563.0	570.0	569.7
	$\bar{X}$ SEM	A				441.9 67.5
	$\bar{X}$ SEM	V				392.1 71.3

XII

T a b e l l e 15 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates β -Hydroxybutyrat 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	S.P.	A	650.0	659.6		654.8
		V	545.2	528.8		537.0
2	B.O.	A	557.7	556.7	558.8	557.7
		V	459.6	517.3	467.3	481.4
3	C.N.	A	770.2			770.2
		V	666.3			666.3
4	B.D.	A	409.6	422.1	428.8	420.2
		V	384.6	403.8	400.0	396.1
5	S.J.	A	475.6	488.1	496.8	486.2
		V	384.6	403.8	400.0	396.1
6	G.R.	A	485.0			485.0
		V	385.0			385.0
7	W.A.	A	640.0			640.0
		V	530.0			530.0
	$\bar{X}$ SEM	A				537.4 46.0
	$\bar{X}$ SEM	V				484.6 38.9

T a b e l l e 16 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Azetazetat
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	H.H.	A	19.6			19.6
		V	13.7			13.7
2	E.G.	A	14.7			14.7
		V	16.7			16.7
3	H.E.	A	7.8			7.8
		V	8.8			8.8
4	S.S.	A	13.7			13.7
		V	5.9			5.9
5	W.H.	A	3.7	3.9	3.8	3.8
		V	2.7	2.9	2.8	2.8
6	G.R.	A	46.9	43.3	37.5	42.6
		V	38.6	38.1	36.8	37.8
7	H.R.	A	4.3	2.7	3.0	3.3
		V	3.1	1.8	3.0	2.6
8	B.T.	A	11.3	12.8	13.0	12.4
		V	11.7	12.9	13.5	12.7
9	H.D.	A	9.5	8.9	11.3	9.9
		V	7.2	8.0	10.1	8.4
	$\bar{x}$ SEM	A				14.2 3.9
	$\bar{x}$ SEM	V				12.2 3.6

T a b e l l e 17 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Azetazetat
60 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	H.F.	A	97.1			97.1
		V	90.2			90.2
2	B.H.	A	69.6			69.6
		V	58.8			58.8
3	B.P.	A	78.4			78.4
		V	75.5			75.5
4	H.K.	A	103.9			103.9
		V	94.1			94.1
5	H.G.	A	103.0	104.0	103.0	103.3
		V	81.0	79.0	81.0	80.3
	$\bar{x}$ SEM	A				90.5 7.0
	$\bar{x}$ SEM	V				79.8 6.2

T a b e l l e 18 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Azetazetat
120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	S.P.	A	98.0			98.0
		V	86.3			86.3
2	B.O.	A	97.1			97.1
		V	88.2			88.2
3	C.N.	A	92.2			92.2
		V	88.2			88.2
4	B.D.	A	121.6			121.6
		V	108.8			108.8
5	S.J.	A	116.7	123.5		120.1
		V	107.8	107.8	103.9	106.5
6	G.R.	A	76.0	77.0	79.3	77.4
		V	68.5	61.6	73.9	68.0
7	W.A.	A	101.8	107.1	91.6	100.2
		V	87.5	77.0	86.5	83.7
	$\bar{x}$ SEM	A				100.9 5.9
	$\bar{x}$ SEM	V				90.0 5.3

T a b e l l e 19 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Alanin
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	H.H.	A V	23.3 31.6	25.0 30.8	25.2 29.2	24.5 30.5
2	E.G.	A V	19.0 25.6	17.2 25.6	18.1 25.9	18.1 25.7
3	H.E.	A V	19.8 24.5	21.6 25.2	22.0 29.0	21.1 26.2
4	S.S.	A V	27.5 32.0	26.5 31.5		27.0 31.8
5	W.H.	A V	24.6 31.4	26.2 31.3	25.0 32.4	25.3 31.7
6	G.R.	A V	31.5 29.3	29.7 28.2	31.9 28.1	31.0 28.5
7	H.R.	A V	26.2 18.7	27.6 23.1	27.3 21.7	27.0 21.2
8	B.T.	A V	22.5 19.3	22.5 19.0	22.5 18.1	22.5 18.8
9	H.D.	A V	20.5 22.5	20.3 21.3	20.8 23.9	20.5 22.5
	$\bar{x}$ SEM	A				24.1 1.9
	$\bar{x}$ SEM	V				26.3 1.6

T a b e l l e 20 Arterielle und jugularvenöse Konzen-
trationen des Substrates Alanin
60 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		0	10	20	$\bar{x}$
1	H.F.	A	15.8	16.0		15.9
		V	18.8	17.1		18.0
2	B.H.	A	21.1	21.5		21.3
		V	23.0	23.2		23.1
3	B.P.	A	22.0	22.2	22.5	22.2
		V	24.0	24.5	24.7	24.4
4	H.K.	A	31.3			31.3
		V	32.5			32.5
5	H.G.	A	19.6	19.2	19.4	19.4
		V	17.8	16.4	15.3	16.5
	$\bar{x}$					
	SEM	A				22.0
						2.6
	$\bar{x}$					
	SEM	V				22.9
						2.8

XVIII

T a b e l l e 21 Arterielle und jugularvenöse Konzentrationen des Substrates Alanin
120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name		o	1o	2o	$\bar{x}$
1	S.P.	A	13.3	16.5		14.9
		V	14.1	16.8		15.4
2	B.O.	A	16.2	16.1	16.0	16.1
		V	18.8	18.7	16.1	17.9
3	C.N.	A	13.3	12.3	15.6	13.7
		V	19.0	18.9	18.7	18.9
4	B.D.	A	26.5	27.0	27.9	27.1
		V	27.1	28.0	29.1	28.1
5	S.J.	A	20.5	19.5		20.0
		V	23.1	22.5		22.8
6	G.R.	A	37.7	35.5	33.5	35.6
		V	37.8	36.7	34.0	36.2
7	W.A.	A	30.9	29.3	28.4	29.5
		V	31.3	29.6	29.6	30.2
	$\bar{x}$ SEM	A				22.4 3.2
	$\bar{x}$ SEM	V				24.2 2.8

Herrn Professor Dr. H. Mehnert , dem Koreferenten meiner
Dissertation , danke ich sehr herzlich für seine Mühe und
für sein persönliches Wohlwollen.

Dem Referenten , Herrn Privatdozenten Dr. G. Dietze , gilt
mein ganz besonderer Dank . Nach Überlassung des Themas fand
ich bei ihm immer verständnisvolles Interesse , stete
Hilfsbereitschaft und auch die notwendige Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Angaben zur Person : Name : Eleng Gertraude Matthaeus
geb. am : 10.05.1951 in Meißen/Sa.
Konfession : ev. - luth.
Eltern : Dr. med. Gottfried Matthaeus,
Facharzt für Innere Medizin
und Lungenkrankheiten , und
Frau Gertraude , geb. Büchner

Schulbildung : 4 Jahre Grundschule in Berlin - Spandau,
9 Jahre Math. - nat. Gymnasium in
Schongau/Oberbayern (Abitur am 20.06.1970

Studium : Immatrikulation im Wintersemester 1970/71
an der Humanmedizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität
München

Prüfungen : 28.09.1971 naturwissenschaftliche Vor-
prüfung
02.04.1973 ärztliche Vorprüfung
23.06.1976 ärztliche Prüfung

